



(19) SU (11) 1340087 (13) A1  
(51) 6 C 07 F 5/00, C 09 K 11/06

СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к авторскому свидетельству

1

- (21) 3959054/04  
(22) 20.06.85  
(46) 27.06.95 Бюл. № 18  
(71) Московский институт тонкой химической технологии; Институт радиотехники и электроники АН СССР  
(72) Румянцев В.Д.; Миронов А.Ф.; Вендило Н.В.; Гайдук М.И.; Григорьянц В.В.; Ройтман Л.Д.; Сухин Г.М.  
(56) C.P. Wong, R.F. Venteicher, W.D. Horrocks Jr, J. Amer. Chem. Soc., 1974, v.96, N 22, p.7149-7150.  
Porphyrins in Tumor Phototherapy, Plenum Press, New York, London, 1984, p. 321.  
AE ProFio, IEEE J. Quant. Electr., 1984, v.20, N 12, p.1502.  
(54) ИТТЕРБИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ  
(57) Изобретение касается металлоорганических комплексов, в частности иттербиевых комплексов

2

порфиринов (КП), которые могут быть использованы в качестве люминесцентных веществ для диагностики злокачественных опухолей. Цель изобретения — создание веществ указанного класса, обладающих лучшей контрастностью. Получение новых КП ведут из порфирина в растворе 1, 2, 4 — трихлорбензола и ацетилацетоната иттербия при кипячении в токе азота (2 ч). Выделение ведут пропусканием охлажденного раствора КП через слой  $Al_2O_3$ , трихлорбензол отмывают гексаном порфирин элюируют толуолом, а затем ацетоном и далее горячим раствором изопропанол — уксусная кислота (99 : 1). Полученный малиновый раствор выливают в воду и КП извлекают хлороформом, не содержащим следов HCl. Выход 34,7%, тпл. > 300°C. Испытания КП показывают, что они позволяют регистрировать пик люминесценции в области 975 нм или всего спектра в области 900 — 1050 нм диагностируемых органов или тканей. Токсичность КП на уровне порфиринов. 1 табл.

BEST AVAILABLE COPY

SU

1340087

A1

Изобретение относится к новым соединениям, а именно к иттербиевым комплексам порфиринов в качестве люминесцентных веществ для диагностики злокачественных опухолей.

Цель изобретения – изыскание новых соединений с контрастностью выше, чем у известных соединений, используемых для люминесцентной диагностики опухолей.

**П р и м е р 1.** Иттербиевый комплекс диметилового эфира протопорфирина IX (Па). 200 мг порфирина (1а) растворяют при нагревании в токе азота в 30 мл свежеперегнанного 1, 2, 4 – трихлорбензола. Добавляют 325 мг (2 моль) ацетилацетоната иттербия и кипятят при перемешивании в токе азота в течение 2 ч. Охлаждают, пропускают через слой окиси алюминия (4х7 см), трихлорбензол отмывают гексаном (50 мл), непрореагировавший порфирин элюируют толуолом (100 мл), затем ацетоном (50 мл). Иттербиевый комплекс элюируют горячим раствором изопропанол – уксусная кислота (99:1) в количестве 750 мл. Малиновый раствор выливают в воду, иттербиевый комплекс извлекают хлороформом, не содержащим следов HCl. Экстракт тщательно промывают водой, хлороформ упаривают досуха, остаток растирают с гексаном. Масса 110 мг (37,7%). Для анализа комплекс кристаллизуют из смеси хлороформ – метанол. Т.пл. > 300°C. Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}/\delta \cdot 10^{-3}/$ , CHCl<sub>3</sub>:410(132), 540(9,4), 578(12,4) нм.

Найдено, %: C 56,87; H 4,70; N 6,15.

C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Yb.

Вычислено, %: C 57,20; H 5,03; N 6,50.

**П р и м е р 2.** Иттербиевый комплекс тетраметилового эфира компропорфирина Ш (Пб). Исходя из 66 мг порфирина (1б) и 100 г ацетилацетоната иттербия при кипячении в 20 мл 1, 2, 4-трихлорбензола в течение 2 ч при перемешивании в токе азота. Выделение аналогично примеру 1. Перекристаллизацию проводят из смеси хлористый метилен – метанол. Масса 39 мг (42,8%). Т.пл. 75°C. Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}/\delta \cdot 10^{-3}/$ , CHCl<sub>3</sub>:402(226,8), 532(9,9), 57(13,1) нм.

Найдено, %: C 54,63; H 5,11; N 5,41.

C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Yb.

Вычислено, %: C 55,10; H 5,24; N 5,71.

**П р и м е р 3.** Иттербиевый комплекс тетраметилового эфира гематопорфирина IX (Пв). Исходя из 200 г порфирина (1в) и 300 мг ацетилацетоната иттербия в 35 мл 1, 2, 4-трихлорбензола при кипячении в течение 3 ч в токе азота. Выделение аналогично примеру 1. Комплекс перекристаллизован из

смеси хлористый метилен – метанол. Масса 115 мг (40,6%). Т.пл. > 300°C. Электронный спектр,  $\lambda_{\text{макс}}/\delta \cdot 10^{-3}/$ , CHCl<sub>3</sub>:408 (216,5), 540 (12,1), 578 (15,5) нм.

Найдено, %: C 55,21; H 5,45; N 6,03.

C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Yb.

Вычислено, %: C 55,84; H 5,56; N 6,06.

Строение предложенных соединений доказано данными электронных и ИК-спектром и элементного анализа.

Испытания соединений проводят следующим образом. 3 мг металлокомплекса и 20 мг яичного лецитина либо смеси лецитин-кардиолипид (4:1) в 3 мл хлороформа упаривают досуха на ротаторном испарителе. Добавляют 1 мл 0,05 М трис/1мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) буфера и озвучивают при 4°C в течение 3 мин на ультразвуковом дезинтеграторе УЗДИ-2Т при 22 кГц. Невстроенный металлокомплекс отделяют центрифугированием при 8000 об/мин в течение 10 мин. Количество его определяют спектрально по коэффициенту экстинкции. Супернатант (металлокомплекс, встроенный в липосомы) используют для дальнейших спектрально-люминесцентных и медико-биологических исследований.

Способ люминесцентной медицинской диагностики с помощью предложенных иттербиевых комплексов осуществляют внутривенным введением данного вещества в организм и последующей (через 1–2 сут) регистрацией пика люминесценции в области ~975 нм или всего спектра в области 900–1050 нм диагностируемых органов или тканей, например, с использованием волоконно-лазерных методов. Преимуществом этого способа по сравнению с известным способом регистрации видимого излучения предварительно вводимых в организм известных производных порфиринов является отсутствие в указанной ИК-области спектра маскирующего полезный сигнал люминесцентного фона тканей и органов самого организма.

Использование комплексных соединений переходных металлов для люминесцентной медицинской диагностики опухолей не известно, поэтому сравнение полезных свойств, а именно контрастности, проводят со свободными основаниями порфиринов, которые используются с этой целью в настоящее время. Известные соединения так же, как и предложенные комплексы, вводят в организм внутривенно, токсичность предложенных веществ одного порядка с известными безметалльными порфиринами.

Значение коэффициента контрастности  $\gamma$  для главной полосы люминесценции в красной области спектра традиционных порфиринов составляет 2,36. Для предложенных веществ для ИК-области значения определяют по следующей формуле:

$$\gamma = \frac{I_{\text{люм}} - I_{\text{ф}}}{I_{\text{ф}}}$$

где  $I_{\text{люм}}$  – интенсивность порфирина в опухоли;

$I_{\text{ф}}$  – интенсивность фона.

В таблице приведены значения контрастности для предложенных и известных соединений.

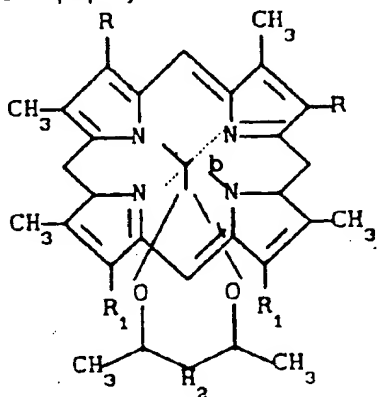
Из данных, приведенных в таблице, следует, что предложенные соединения имеют большую контрастность по сравнению с известными.

| Соединение | Формула                   | Коэффициент контрастности, $\gamma$ |
|------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Па         | $C_{41}H_{43}N_4O_6Yb$    | 3,5                                 |
| Пб         | $C_{45}H_{51}N_4O_{10}Yb$ | 3,5                                 |
| Пв         | $C_{43}H_{51}N_4O_8Yb$    | 4,5                                 |

#### Ф о р м у л а   и з о б р е т е н и я

ИТТЕРБИЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

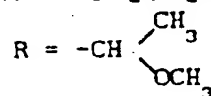
Иттербиевые комплексы порфиринов общей формулы



где  $R_1 = -CH_2CH_2COOCH_3$ .

$R = -CH=CH_2$ .

$R = -CH_2CH_2COOCH_3$ .



15 в качестве люминесцентных веществ для диагностики злокачественных опухолей.

BEST AVAILABLE COPY

Редактор В.Фельдман

Составитель О.Смирнова

Техред М.Моргентал

Корректор Н. Милюкова

Заказ 504

Тираж

Подписное

НПО "Поиск" Роспатента  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5